

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
 - TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
 - FADED TEXT
 - ILLEGIBLE TEXT
 - SKEWED/SLANTED IMAGES
 - COLORED PHOTOS
 - BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
 - GRAY SCALE DOCUMENTS
-

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



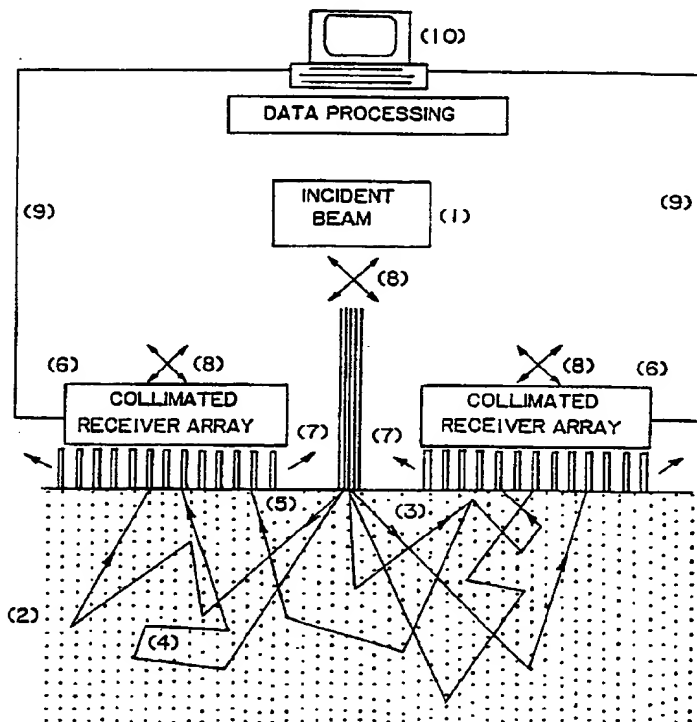
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁴ : G01N 21/49 // A61B 5/00		A1	(11) International Publication Number: WO 89/12223
			(43) International Publication Date: 14 December 1989 (14.12.89)
(21) International Application Number: PCT/US89/02511 (22) International Filing Date: 8 June 1989 (08.06.89) (30) Priority data: 204,101 8 June 1988 (08.06.88) US (71)(72) Applicants and Inventors: BARBOUR, Randall, L. [US/US]; 21 Marietta Drive, Westbury, NY 11590 (US). LUBOWSKY, Jack [US/US]; 2064 Beverly Way, Merrick, NY 11566-5416 (US). ARONSON, Raphael [US/US]; 159 Kings Point Road, Great Neck, NY 11024 (US). (74) Agents: LIN, Maria, C., H. et al.; Morgan & Finnegan, 345 Park Avenue, New York, NY 10154 (US).		(81) Designated States: AT (European patent), BE (European patent), CH (European patent), DE (European patent), FR (European patent), GB (European patent), IT (European patent), JP, LU (European patent), NL (European patent), SE (European patent). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	

(54) Title: A METHOD OF IMAGING A RANDOM MEDIUM

(57) Abstract

A non-invasive medical imaging technique capable of evaluating, in situ, the oxygenation state of body tissues (2) (e.g., by measuring the spectral properties of heme proteins) is described. The disclosed technique employs a multi-wavelength collimated source (1) and a collimated receiver (6) and performs a positional and angular scan of the scattered radiation for each position of the incident beam. The resultant data is evaluated by employing imaging schemes which give differential weights to the contribution of various volume elements in the medium to the detector responses at various frequencies. These measurements yield physiological information while being, for example, an indicator of physiological stress caused by disease or trauma.



⑫ 公表特許公報(A)

平3-505922

⑬ 公表 平成3年(1991)12月19日

⑭ Int. Cl.¹G 01 N 21/49
A 61 B 6/03
10/00

識別記号

3 6 0

庁内整理番号

Z 7529-2J
G 8826-4C
E 7831-4C

審査請求 未請求

予備審査請求 有

部門(区分) 6(1)

(全 10 頁)

⑯ 発明の名称 ランダムな媒体を画像化するための方法

⑰ 特 願 平1-507335

⑱ 出 願 平1(1989)6月8日

⑲ 翻訳文提出日 平2(1990)12月10日

⑳ 国際出願 PCT/US89/02511

㉑ 国際公開番号 W089/12223

㉒ 国際公開日 平1(1989)12月14日

優先権主張 ㉓ 1988年6月8日 ㉔ 米国(US) ㉕ 204,101

⑳ 発 明 者 バーバー, ランダル エル.

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 11590、ウエストベリー、マリ
エツタ ドライブ 21

㉑ 出 願 人 バーバー, ランダル エル.

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 11590、ウエストベリー、マリ
エツタ ドライブ 21

㉒ 出 願 人 ルーボウスキー, ジャック

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 11566-5416、メリック、ピヴ
アリー ウエイ、2064

㉓ 代 理 人 弁理士 新 実 健 郎 外1名

㉔ 指 定 国 AT(広域特許), BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), FR(広域特許), GB(広域特許), IT
(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), SE(広域特許)

最終頁に続く

要 求 の 範 囲

(1) 不透明な媒体中における3次元的に広がった物体、または他の光学的不均一性を画像化するための方法であって、輻射線の実質上平行なビームを与え、前記ビームを標的物体を含む不透明な媒体の表面上に向けるステップと、

散乱された輻射線を受ける実質上平行にされた受光器を準備するステップと、

前記不透明な媒体の表面にわたって散乱された輻射線を位置定査するステップと、

前記各位置定査によって得られたデータを、

a. 前記標的媒体から照射される輻射線のモデル媒体に対する偏差を測定するステップと、

b. 輻射源-検出器の配置のそれぞれに対する体積要素の相対的寄与を測定するステップと、

c. 輻射源-検出器の配置のすべてに対する体積要素の相対的寄与を重み合わせるステップと、

d. すべての所望の振動数に対して上記a-cのステップを繰り返すことによって分光学的な画像を得るステップによって、標的物体の3次元の画像を生成するために適用するステップと、

前記分光学的な画像を表示するステップとからなる方法。

(2) 前記輻射線が近赤外線であることを特徴とする第1請求項に記載の方法。

(3) 前記平行にされた受光器が受光器列からなることを特徴とする第1請求項に記載の方法。

(4) 前記受光器列がCCD検出器を含んでいることを特徴とする第3請求項に記載の方法。

(5) 前記受光器が反射測定用に配置されていることを特徴とする第1請求項に記載の方法。

(6) 前記受光器が伝播測定用に配置されていることを特徴とする第1請求項に記載の方法。

(7) 前記位置定査が、前記輻射線の平行なビームを横に走査することを含んでいることを特徴とする第1請求項に記載の方法。

(8) 前記位置定査が、前記平行にされた受光器の横方向の移動を含んでいることを特徴とする第1請求項に記載の方法。

(9) 前記位置定査が、前記平行にされた受光器を角度方向に移動させ、前記検出器の応答性に関する異なる角度での情報を与えることを含んでいることを特徴とする第1請求項に記載の方法。

(10) データがデータ処理装置に適用されることを特徴とする第1請求項に記載の方法。

(11) 前記平行にされた受光器が、前記散乱された輻射線の強度に関する情報を検出するものであることを特徴とする第1請求項に記載の方法。

(12) モンテカルロ法を用いることによって、透過の計算が、測定された値をモデル媒体からの計算された予定される値と比較することによって実行されることを特徴とする第1請求項に記載の方法。

(13) 前記重み関数が、与えられた体積要素を透過するフラックスの値と、前記検出器の応答性に対する前記体積要素の予定される寄与とを計算することを含んでいることを特徴とする第12請求項に記載の方法。

(14) 前記輻射線を透過させるステップが、各位置定査から得られた実際のデータの、前記モデル媒体からの計算された予定される検出値との比を測定することを含んでいることを特徴とする第1請求項に記載の方法。

ランダムな媒体を画像化するための方法

発明の分野

本発明は、複雑なランダムな媒体中における吸収および/または散乱構造を、前記媒体から発生する散乱輻射を検出することによって、検出しかつ3次元的に画像化することに関するものである。

発明の背景

不透明な媒体中に存在する物体を検出し、識別するために、これまで、種々の技術的研究がなされてきている。例えば、可視光線を用いて、霧の中にある物体または船舶を検知することは非常に困難であり、その結果、安全航行が妨げられる。材料科学において、光学的に半透明または不透明な材料内の欠陥あるいはその他の不均一性を自動的に画像化する方法が、これまでに研究されてきた。

ランダムな媒体中に存在する物体は、先の散乱のために光学的には隠れている。散乱は、光を多重光路に導くことによって、位相情報等を妨害する。

一般的な意味で、ランダムな媒体中の異国下に存在する物体の検知または画像化のためには、逆の問題が要求される。特に、これは媒体がいかにして光の伝播の影響を受けるかということを理解することを要求する。数学的には、このことは要綱伝達関数によって記述され得る。

従来技術によれば、観測者は不透明な媒体中の物体の存在を検知することができる(以下を参照)が、その一方で検知された物体の深さまたは構造を検知することはできない。例えば、臨床医学にお

(15)前記相対寄与を決定するステップが、前記測定された透過に、考察中の輻射源-検出器の配置ごとに、前記測定された透過に各媒体の重み関数の値を乗じることを含んでいることを特徴とする第1請求項に記載の方法。

(16)前記重ね合わせのステップが、単一の振動数での測定における前記複数の3次元的画像を決定することを特徴とする第1請求項に記載の方法。

(17)前記繰り返しステップが、前記繰り返しステップの結果をすべて重ね合わせることを含んでいることを特徴とする第1請求項に記載の方法。

(18)前記モデル媒体が、媒体中の各位置に重みを割り当てることによってシミュレーションされ、前記重みが、フラックスの種と吸収体のない媒体に対する検出器の応答性への光子の予定される寄与とからなっていることを特徴とする第1請求項に記載の方法。

(19)前記画像が、人体組織の酸素飽和状態を、あるがままの状態で測定するために用いられることを特徴とする第1請求項に記載の方法。

(20)前記画像化が、ヘム蛋白質の分光学的性質をあるがままの状態で測定するために用いられることを特徴とする第1請求項に記載の方法。

いて、屈折率の異なる媒体の存在、大きさ及び位置、並びに深さを検知することは有用である。

酸化代謝および臓器機能の間の密接な関係がモニターされ得るようにして測定が行われることが、特に望ましい。以下に説明するように、この関係は、あるがままの状態ヘム蛋白質(例えば、ヘモグロビン、ミオグロビン、チトクローム酸化酵素)の酸素飽和状態または酸化還元状態を、光学的な伝播または反射技術を用いて測定することによって検出され得る。

被写界深度を微分し得る光学的技術は、人体組織の酸素飽和状態を識別する、人体組織の3次元画像を生成するために用いられている。このように、かかる測定は、組織の機能活動の3次元的な画像化を可能とする。実際、このような技術の発展は、大気中に存在する物体の検知または画像化を含む他の分野への応用に対して、あるいは、水没した船舶または他の水面下にある物体の画像化に対する海洋学的研究において有用である。

組織の強い散乱性のために、しばしば、伝播測定によってその光学的性質を研究することは実際的ではない。他方、反射または後方散乱による測定によれば、組織の分光学的性質を研究することが可能となる。

この技術によれば、連続的にかつ測定を妨げないように、ヘム蛋白質の酸素飽和状態を、あるがままの状態をモニターすることができ、最近大きな関心が払われるようになってきている。このような測定は、酸素利用率、酸化代謝及び臓器機能の間の関係が既によく確立されているため、極めて望ましい。

光反射技術を用いて、酸素不足による血中酸素低下、並びに炭酸過剰、一酸化炭素およびシアン化物に誘発された血中酸素低下が、脳または心臓の活動に与える影響がモニターされ、臓器機能の同時

測定と比較され得る。

このような研究は、臓器の活動および機能の、組織内酸素レベルにおける微小変化に対する極端な感受性を、測定されたものとしてヘム蛋白質の酸素飽和状態によって表示するものである。後者の発見は、リンのNMRを用いて得られる結果と一致する。最近のNMR反射測定法を用いた臨床的研究は、脳の酸素飽和、血液体積およびエネルギー状態における急激な変化が、酸素過多、緩やかな酸素圧低下および炭酸過剰に responding して生じることを示している。これらの研究は、この種の技術の臨床的な有用性を強調するものである。

(特に、反射モードにおける)組織の光学的研究は、潜在的に臓器機能に関する極めて重要、かつ有益な情報を提供し得るにもかかわらず、かかる測定法は、ある程度の被写界深度を特徴づけることができず、殆ど臨床的価値を有していない。

実際、被写界深度の微分は重要である。被写界深度の微分なしには、これらの技術は、頭皮表面の傷と、より深刻な内傷とを区別することとできない。従来の光学的測定技術による組織内における被写界深度の微分の困難性は、従来技術を、測定を組織の全体にわたる酸素飽和状態の識別に(すなわち、1次元的な情報の提供することのみ)限定してきた。例えば、米国特許第4,281,645号(Jobais)は、人体臓器の代謝に関する、妨害の生じないモニタリングのための分光測光器による透視診断法が開示されており、この方法は、前述のタイプの1次元的な測定を達成するものである。ジョブアス(Jobais)はまた、「脳並びに心筋症における酸素の充足性および循環性パラメータに関する反射分光測光学、並びに妨害を生じない非侵入的モニタリング(Reflectance Spectrophotometry and Non-Invasive, Infrared Monitoring of Cerebral and Myocardial Oxygen Sufficiency and Circulatory Parameters)」(1977)において、この従

来技術に関する議論を行っている。このような分光光学学的技術は、周囲を取り巻く媒質の媒体中において、物体を画像化し、その位置を決定するために、媒質の媒体中にある物体によって生じる分散パターンを利用することができない。

従来においては、透視診断技術、例えば光が媒質の物体の方に向けられる透視写真を用いることによって、不透明な媒体中に存在する物体の位置を見出し、画像化することが行われてきた。透視診断技術においては、媒質の物体は、媒質の反対側に現れる光のパターン中の影によって検知される。

このような従来技術の典型例として、英国特許出願第2,068,537A号、同第2,111,794号、同第2,154,731号、同第2,092,856号、および米国特許第4,312,357号によって開示されたものがある。かかる透視診断技術によって、観測者は媒質の物体の2次元的な輪郭を決定することができるのである。すなわち、物体の、周囲を取り巻く組織内における深さ、並びにその3次元的な構造は依然として未知である。さらに、これらの透視診断技術においては、根本が相対的に深く、また媒質の両側が測定装置に接近可能である必要がある。

米国特許第4,555,179号(ランガーホルク等)は、散乱媒体中の物体を検出するための方法および装置を開示している。このランガーホルクの技術は、媒体を走査する平行にされた光を放射する光源を使用する。そのとき、反射光線が、媒質の物体の存在を検知するために解析される。もし媒質の物体の光吸収性が予め知られているならば、観測者は、媒体中における物体の深さを決定することができる。臨床的研究において、実際には、このような情報は得られ得ない。

ランガーホルクの方法のさらなる重大な欠点は、この方法が、実際には走査される媒体の表面に相対的に接近した位置にある物体を

見出し得るのみであるということである。加えて、本発明とは異なり、測定が、後方散乱したシグナルを媒質の厚さの2.5倍に等しい距離を有する領域(すなわちいわゆる「散乱領域」)にわたって積分することを含んでいる。この制限は、もし限定された幾何学的構造をもった媒質の、すなわち人体の測定に対するものでなければ、このようなアプローチを断念させるものである。さらに、この領域にわたって積分することにより、照射光線に依存する位置および角度の変化に関する特徴的な情報が失われてしまう。

他方、本発明は、散乱光の位置および角度走査を実行することは、不透明な媒体の吸収および散乱性における局所的な変化を識別する際に本質的なものとして重要であるとの認識の上になされたものである。事実、ランガーホルクの方法等の技術に関する議論から、これらの技術は、1次元的に物体を検知することができるのみであることが認識される。これらの技術は、ワイヤあるいは血液容器を含んでいる。これは、観測者が、不透明な媒体中にある3次元的に広がった物体の位置、大きさおよび形状を知りたいとき、網足のいくものとはいえない。

ボンナー等による「不透明な生物学的媒体中における光子移動に対するモデル(Model For Photon Migration in Turbid Biological Medium)」(1987)において、位置情報の解析が、ランダムな媒体の表面化の性質を推測するために利用され得ることが認識された。しかし、ボンナーは、この情報が、いかにして媒質の媒体の画像を生じさせるのに利用され得るかということを開示していない。

従来技術において、観測者は、不透明な媒体中にある物体の存在を検知することはできる一方、その物体の媒体中における深さ、並びに構造を想像することはできない。多くの医学的な応用分野、あるいはその他の応用分野において、このような情報は不可欠である。

本発明は、脳および心臓の研究に用いられ得る画像化技術を提供する。腫瘍、潰瘍、酸素圧低下、または侵された領域の存在が、容易に検知され得る。産科的処置に対して、子宮内における胎児の脳の酸素飽和状態を、出産に先立って画像化することが可能となる。出産時のアテローム性動脈硬化症の進行および組織(特に胎)による酸素利用が直接測定される。本発明による技術においては、測定が妨げられずまた組織を破壊することなく、さらに、不可欠な生理学的な情報が提供されるため、種々の治療に対する、人体組織の反応をモニタする場合にもまた有用である。特に、本発明による技術は、隔離室に拘束された、火傷を負った患者、免疫不全症患者、または他の患者の生理学的状態をモニタし、または評価するために利用され得る。

本発明による技術は、移動された臓器の機能を評価するための正確かつ信頼性を有する手段、並びに、切迫した臓器拒絶反応を、あるがままの状態を検知する高感度の手段を開示する。開示された技術は、切迫した被移植者に対する提供者から摘出された臓器の生理学的状態をモニタするのに有益である。麻酔の間に本発明による技術の使用により、初めて、脳による酸素の放出並びに使用があるがままの状態をモニタすることが可能となった。意識不明状態にある患者が収容された病院の救急治療室において、このような測定がなされることにより、酸素利用を妨害する一酸化炭素、シアニ化物、または他の毒物の影響を受けた患者と、発作を起こしたまたは微妙な脳の外傷を受けた患者とが、正確かつ迅速に区別される。

可視光線、および/または近赤外線(NIR)を放射する光源を用いた海洋環境における研究は、植物および動物の酸素飽和状態のあるがままの状態における自動モニタを可能とする。このような測定は、環境汚染の生理学的影響を指示する。他の海洋研究は、水深

が増大するにつれての乱流の画像化を含んでいる。提案された方法は、また、雷、氷または泥水中にある物体、あるいは遭難者の画像化に対する研究または救助活動において利用され得る。

一般的な意味において、上記の応用は、測定の際に媒体中に存在する物体の画像化に関係がある。また、本発明による技術によって、測定以前に生じた出来事、およびそれによって生じた環境の変化を測定することが可能となる。これは、特に海洋生物に関する影響の測定に有用である。

提案された技術の商業的応用は、殺虫剤による損傷または汚染に対する食物生産物の自動調査を含んでいる。自動画像化法として、提案された技術は、霧の発生した大気中における航空機または船舶の航行に利用され得る。他の商業的応用は、工業製品的大量生産に含まれる種々のプロセスに関する、オペレータに対する重大な危険を含む危機的状況のモニタを含んでいる。光の伝達による測定法によって容易に現れない光学的に不透明な物体の自動画像化が実現される。例が、X線または粒子ビームの光源を用いることにより、現存する構造物の微小な欠陥に耐え得る構成要素の、欠陥ラインまたは他の裂け目の検出に関する調査を含んでいる。これらは、原子炉の遮蔽壁、民間航空機または軍用航空機の胴体を含んでいる。

したがって、本発明の目的は、観測者が、不透明な媒体中にある媒質の物体を正確に検知し、3次元的に画像化し、さらには分光学的に特徴づけることができる方法を提供することである。

本発明の別の目的は、ランダムな媒体中にある媒質の物体に向けられた照射線を用い、媒体から散乱される照射線を検出することにより、観測者が、不透明な媒体中における物体の深さ、構造、並びに吸収性および散乱性を測定することを可能とすることである。

本発明のさらに別の目的は、測定を妨害せず、また参照物体を被

導することなく参照物体を画像化することである。

本発明のさらに別の目的は、物理学者が、本発明を医学的診断に役立つように用いることができる方法を提供することである。

例えば、本発明の目的は、人体組織の酸素飽和状態を測定し、この情報を3次元的な画像として表示し、不可欠な生理学的情報であって、病変または外傷によって引き起こされた微妙な生理学のストレスに関する高感度の指標を提供することである。

本発明の付加された目的並びに効果が、以下の記述においてある程度説明され、これらの記述からある程度明らかとなり、あるいは本発明の実施例から理解されるだろう。本発明の目的および効果は、以下の記述および請求の範囲において特に指摘されたプロセスおよび方法によって実現される。

発明の要約

本発明によって、周囲を取り巻く不透明な媒体の吸収性および散乱性とは異なる吸収性および散乱性を有する物体を検知し、画像化する方法を提供することによって、前述のおよびそれ以外の目的が達成される。

本発明においては、媒体中にあると推測される標的物体または参照物体に向かって、媒体中に放射線が照射される。照射された放射線は、多重周波数を有し、C、W、または超高速パルス源（例えば飛行時間の研究に対するもの）によって放射される。本発明においては、散乱される放射線の位置および角度依存性の解析は、本質的に画像化、特に3次元的な画像の生成に対して用いられる情報を提供することが認識される。

本発明の1つの特徴は、反射分光測光学的技術を用いることによって、反射物体からの反射データが解析されることである。

に基づいている。

本発明においては、データの適当な解析は、放射源-検出器の配置のそれぞれに対応する各重み関数に伴った標的媒体の微分重みを含んでいることが認識される。この微分重みは、媒体の散乱および吸収性に関する微分深度の情報を与える。

本発明によれば、媒体中の個々の体積要素の検出器応答性への相対的な寄与を測定することができる。3次元的な画像を再生することは、各体積要素(voxel)の放射源-検出器の配置のそれぞれに対する検出器の応答性への相対的な寄与の重ね合わせによって達成される。

本発明は、種々の医学的応用分野あるいはそれ以外の応用分野において利用され得る。

したがって、本発明によれば、不透明な媒体中における3次元的に広がった物体の画像化のための方法が提供される。

本発明は、不透明な媒体中における3次元的に広がった物体、または他の光学的不均一性を画像化するための方法であって、放射線の實質上平行なビームを与え、前記ビームを標的物体を含む不透明な媒体の表面上に向けるステップと、

散乱された放射線を受ける實質上平行にされた受光器を準備するステップと、

前記不透明な媒体の表面にわたって散乱された放射線を位置定査するステップと、

前記各位置定査によって得られたデータを、

a. 前記標的媒体から照射される放射線のモデル媒体に対する減衰を測定するステップと、

b. 放射源-検出器の配置のそれぞれに対する体積要素の相対的寄与を測定するステップと、

c. 放射源-検出器の配置のすべてに対する体積要素の相対的寄与

本発明の別の特徴は、放射線の平行なビームを不透明な媒体に向けて照射することにより、深度の増大させながら連続的に媒体中を伝播する放射線が検知されることを認識したことである。これは、放射線源からの距離を増大させながら、媒体から放射された位置に依存する放射線を測定することによって実行される。

位置に依存する測定は、光源からの距離を増大させながら、照射される放射線に対する角度依存性を測定することを含んでいる。この軸から離れた測定は、物体の“深さに関する形状”並びに媒体中における他の光学的不均一性を与える。

本発明において、直前に測定された位置より入射光源から離れた位置での、側面からの測定が、必要な画像化情報を与える鍵となることが認識される。入射ビームの側方に近接して配置された検出器に後方散乱された放射線は、媒体中の深部に存在する物体を検知することが非常に困難である一方、このような物体は、光源からより離れた位置に配置された受光器によって容易に検知され得る。

本発明においては、媒体の方へ向けられ、かつ光源の周囲に配置された平行にされた受光器あるいは受光器列によって測定されるデータを使用する。受光器列および光源は、表面のまわりの多重位置にに向けられることにより、2次元の表面定査が実行される。

本発明のさらに別の特徴は、照射される放射線の位置および角度依存性を解析することに関する。このデータは、媒体の3次元的な画像の再生を可能とする。

本発明においては、正確に処理された反射分光測光学的データが、本質的に、画像化のために用いられるデータを提供するものであることが認識される。これは、(生物体の組織のような)不透明な媒体内において、深度を連続的に増大させながら多重散乱を受ける放射線は、光源から連続的に離れた位置に照射されるという観察事実

を重ね合わせるステップと、

4. すべての所望の振動数に対して上記3〜6のステップを繰り返すことによって分光学的な画像を得るステップによって、標的物体の3次元的な画像を生成するために適用するステップとからなる方法を提供する。

本発明による新規な技術のさらに別の重要な特徴は、標的物体が内部に存在する不透明な媒体から後方散乱される放射線の位置および角度定査を行うことである。この技術は、平行な放射線を照射する放射源と、位置に依存する角度フラックスの検出を可能ならしめる移動可能な平行にされた検出器あるいは検出器列とを使用する。利用可能な情報が微分されればされるほど、後方散乱させる媒体の性質に関してより多くのことを推測可能となる。検出器に対して放射源が運動することによって付加的な情報が得られる。

図面の簡単な説明

本発明は、次の図面を参照して以下においてより詳細に説明される。

第1図は、照射光の平均最大透過深度を、光源からの動径方向の距離の関数として表したグラフ。

第2図は、光源からの異なる距離における照射光子の深度分布を、照射光の最大透過深度の関数として表したグラフ。

第3図は、多層率天竺媒体中の光源からの距離が離れるにつれての光の強度の減衰を表すグラフ。

第4図は、モンテカルロ計算による、照射光の強度に関する吸収体の影響の動径方向の歪のプロットを示すグラフ。

第5図は、実験結果による、照射光の強度に関する吸収体の影響の動径方向の歪のプロットを示すグラフ。

第6図は、本発明による技術の不透明な媒体との相互作用を示す概略図、

第7A図は、本発明による方法の好ましい実施例によって用いられる相対重み関数レベルの経路を示す概略図、

第7B図は、第7A図の経路の重ね合わせを示す概略図、

第7C図は、本発明による技術の好ましい実施例によって実行される画像再生を示す概略図、

第8図は、本発明による方法の好ましい実施例における、受光器による受光像の情報処理を示したフロー図である。

好ましい実施例の詳細な説明

本発明の測定および解析ルーチンは、いかなる散乱媒体の画像化に対しても容易に適用できる。本発明の技術は、本質的に生体組織だけでなく、海洋、大気または他の不透明媒体に向けられる自動画像化を含んでいる。

本発明によって用いられる放射線は可視光線に限定されず、これより短いまたは長い波長を有する全スペクトル領域に属する光線、および他のタイプの放射線、例えば、X線、音波あるいはレーザで使用される波長の放射線等が使用可能である。

本発明は、不透明な媒体中における3次元的に広がった物体、または、他の光学的不均一性を画像化するための方法であって、放射線の實質上平行なビームを考え、前記ビームを標的物体を含む不透明な媒体の表面上に向けるステップと、

散乱された放射線を受ける實質上平行にされた受光器を準備するステップと、

前記不透明な媒体の表面にわたって散乱された放射線を位置定数するステップと、

と α 軸との間の角度である。 θ は、 x 軸と散乱される光子によって変えられるベクトルの y 成分との間の角度である。 R は、分散性を有する媒体内での次の衝突までの光子の平均自由行程である。

新たな散乱ベクトルが、媒体中の光子に対して計算されるたびごとに、3つの新たなランダム数、すなわち θ 、 ϕ 、 R の各々1つが必要とされる。ランダム数発生器は、0と1の間の数を発生する。均一散乱モデルは、半径1の球の中心から均一に散乱された光子は、球の表面から再照射される均一な密度の光子をしょうじなければならないということを仮定する。したがって、 ϕ は、0と 2π ラジアン(360°)の間に均一に分布していなければならない。ランダム数発生器からのランダム数 n は、0と1の間に均一に分布する値を有している。 2π が乗じられ、これによって、等しい確率で0から 2π までの範囲内のいずれかの数値をとるランダム数を生じさせる。これは、 ϕ の値として用いられる。

θ は、その余弦が等しい確率で、-1から+1までの範囲内のいずれかの数値をとるように、0と π との間に分布するようにしなければならない。したがって、

$$\cos \theta = 1 - 2n \quad (1)$$

となる。

自由行程 R は、

$$P(L) = 1/Lm \times \exp(-L/Lm) \quad (2)$$

にしたがって分布する。ここで、 Lm は、媒体に対する平均自由行程である。ランダム数 n が与えられれば、

$$L = Lm \times \log(1/(1-n)) \quad (3)$$

となる。式(3)は、式(2)において関数 $P(L)$ によって示される、ランダム数 L を与える。

照射光の平均最大透過深度および光源からの距離の間には、近似

前記各位置定数によって得られたデータで、

a. 前記標的媒体から照射される放射線のモデル媒体に対する透過を測定するステップと、

b. 放射源-検出器の配置のそれぞれに対する体積要素の相対的寄与を測定するステップと、

c. 放射源-検出器の配置のすべてに対する体積要素の相対的寄与を重ね合わせるステップと、

d. すべての所望の運動数に対して上記a~cのステップを繰り返すことによって分光学的な画像を得るステップによって、標的物体の3次元的画像を生成するために適用するステップとからなる方法を提供する。

本発明者は、最近、モンテカルロシミュレーションルーチンを用いて、吸収体を伴った等方向性を有する散乱体からなるランダムな媒体における、光の3次元的分散の特性を示した。これらの結果は、以下に述べるように、ランダムな媒体中における次第にどうだする深さを選択的に測定する手段として、位置および角度に依存する照射フラックスを考慮することの重要性を説明するのに役立つ。

平均値±標準偏差(照射光が透過する平均最大深度の平均自由行程(mfp)によって表される)が、第1図において、光源からの照射方向の距離の関数として示してある。ここで、シミュレーションにおいては、平行光線を照射する単一の点状光源から1000000個の光子が照射され、それぞれの光子は、20000回まで衝突することが許される。平均自由行程は1に等しくなっている。

このような媒体中における光子の分散は、第1図に示したように、ランダム数発生器から3つのランダム数を発生させることによってシミュレーションされる。これらの数は、角度 θ および ϕ 、並びに距離 R を表す。 θ は、散乱される光子によって変えられるベクトル

的に1次の関係が存在する。すなわち、光源から離れた位置から照射される光は、光源の近くから照射される光より深くまで透過する。

入射光子の光源から1および10mfpの距離で照射される前に、その最大深度まで伝播する入射光子の、最大透過深度の関数としての割合が、第2図に示してある。この割合は、標準的なモンテカルロ法によって計算されたものである。光源から1mfpの距離において、照射光の約60%が、媒体中を0~1mfpの間の最大深度まで透過し、より大きい最大深度では指数関数的に減少する。これと対照的に、光源から10mfpの距離では、照射光の大部分が、媒体中を4~8mfpの最大深度まで伝播する。シミュレーションの条件は、第1図に示したものと同様である。

第3図に示した実験結果は、生物学的な吸収体を有する不透明な多層寒天状媒体の放射源から距離が離れるにつれての後方散乱される光の相対強度を、吸収体が存在しない場合の寒天状媒体の場合と比較して示したものである。

吸収体を有しない媒体は、(0.202mmの直径を有する)微視的に均一なラタックスの球体を加えて、透明な寒天を液体状とし、6mmの厚さの層を形成するゲルを与えることによって準備される。ラタックスの球体、および完全な熱処理された白血球を含む寒天状媒体が同様に準備される。そして、後方散乱される光の強度は、吸収体を有しない3層からなる寒天状媒体に対して測定され、完全な赤血球からなる中間層、および完全な熱処理された赤血球からなる中間層並びに底層からなる寒天状媒体と比較される。

寒天状媒体からなる上層の不透明性によって、室内光による観察がなされた場合には、これより下にある吸収体を目で見えることは困難である。しかしながら、第3図に示したように、これらの層は、(ヘリウム-ネオンレーザー等の)平行な放射線を照射する放射源、

および放射源から次第に離れつつ側部に配置された平行にされた受光器による測定がなされる場合には、検知可能となる。

軸から離れた測定の利点を検証するさらに別の証拠が、第4図に示してある。ここにおいて、結果は、動径方向の差のプロットによって示されたものとして、照射光の強度に関する吸収体の影響を表すモンテカルロ計算を示してある。このシミュレーションにおいては、座標50、50にあるはいくような放射線を照射する点状光源から1000000個の光子が照射され、各光子は最大400回衝突する。照射方向に関して、120°~150°の許容角度内に照射される光子は、100×100 mfpの格子の表面上のそれぞれの点で検出される。吸収体は、2×2×2 mfpの立方体を形成し、放射源から8 mfpの位置に配置され、表面下4 mfpの位置にある。第4図に示したプロットは、3×3 mfpの面積にわたって運動平均をとることにより滑らかとなる。明らかに、媒体中に存在する吸収体の影響が、放射源から離れるにつれての強度のデータを計算することによって見出される。

照射光の強度に対する吸収体の影響を、動径方向の差のプロットとして表されたものとして示した、対応する実験結果の計算を、第5図に示した。2次元的な表面走査が、無歪から30°傾けられた平行にされた受光器を用いることによって実行される。

第5図において、x軸の値は、光源の側と、その動径方向の反対側と間の百分率で表された強度差に依存する。x軸およびy軸に対する値は、光源からの距離を1000分の1インチ単位で測ったものを示してある。媒体は、室内光を用いて観測がなされる場合に、(0.1 μmの直径を有する)黒いプラスチックの球体が表面から検知できない十分な深さ(0.75 μm)に浮遊する水中の均一な(0.202 μmの直径を有する)ラテックスの球体からなる。

の測定と共に、組織の光学的性質に関する微分情報を与える。かかる微分情報がより多く利用されるほど、なされ得る媒体の性質に関する推論がより詳細となる。飛行時間の分析が、また重み関数に関連して実行される。

重み関数の簡単な考察において、重みが0~1000の範囲をとるように規格化されている場合、5より小さい重みを有する位置にある吸収体は、検出され得ないことがわかる。体積をこの経路内にのみ維持し、すべての検出可能な吸収体はその内部に存在するものと仮定する。与えられた光源-検出器の読み取りは、吸収体が存在しない場合に予定される読み取りに対して測定される。すべての吸収体は、対応する体積内に存在しなければならない。そのとき、吸収体は、これらの除かれたすべての体積の結合を指す体積内に存在しなければならない。

この増大す排除過程は、吸収体の画像を与える。単一散乱の寄与のために、表面近傍の吸収体に対して画像は鮮明なものとなる。しかしながら、解像度は連続した深度に対して悪くなる。この過程を連続的に繰り返して、10、20、または50の重みを有する経路表面の外側にある体積を排除することができる。もちろん、許容される体積の各結合は、それを完全に失うことを犠牲にして得られるすべての画像を結合させる。

好ましい実施例において、本発明による装置は、通常の人体組織等の光学的分散性を有する媒体中に存在する、腫瘍のような光学的に不均一なものから散乱される光を検出する。この実施例における入射放射線は、750~1000 nmの波長の近赤外線(NIR)である。

好ましい実施例における装置は、マイクロコンピュータによって制御され、主要構成要素として、NIRチューナブル色素レーザ、

吸収体の光源からの側方変位は白丸によって示される。黒丸は、1/2の平面上の強度差の計算された質量中心のxおよびy座標を示している。いくつかのビームの位置に対する計算された質量中心の位置における変化を解析することによって、その正確な位置の10%の範囲内で吸収体の位置を正確に決定することができる。

本発明は、まず最初、媒体中のすべての点(位置および方向)に対し、フラックスによって与えられる重み(直接解)を割り当て、その点で検出器の吸収体の存在しない媒体に対する応答に対する光子の気体される寄与(間接または後方解)を割り当てることによって、複雑な媒体を画像化するための新規な技術を提供する。

吸収が微小な場合には、その点での吸収体の影響は、重みに比例する。すべての吸収体の影響は、このような寄与の線型結合となる。吸収が微小ではない場合には、その影響はもはや線型とはならず、線型結合は第1近似として成立する。重み関数を得るために、直接フラックスおよび間接フラックスの両方を計算し、あるいは寄与フラックスを直接計算しなければならない。

特別な媒体に対するこれらの重み関数の決定は、生体組織等の道の不均質な媒体に対しては解法はより複雑となるが(以下を参照されたい)、比較的容易である。しかしながら、人体の組織はよく規定されている。表面近傍の大動脈は容易に目に見え、また組織内の深い位置にある他の主要な動脈および静脈の位置もよく知られている。画像化のスキームの内容において、血管系のこれらの主要な成分、重み関数の測定に役立つ光学的目印として表され得る。

明らかに、組織の種々の領域の寄与が、検出結果により正確に割り当てられるほど、画像の解像度および分光学的精度がより大きくなる。これらの光学的目印の検出は、(光源からの距離および媒体に対する光源の位置の関数としての)照射フラックスの角度依存性

5つの自由度を有する高精度リニアトランスレータ、2つのNIR検出用光電子倍增管、位相同期増幅器、および光信号を検出する電子部品を有している。

本発明による装置は、ダブルビーム変量分先測光器と同様に作動する。ビームスプリッターが、色素レーザからNIR検出用PMTへ入射する光の一部(参照信号)を検出する一方、光の残りの部分は、サンプルの方へ向けられる。そして、散乱された光が、コリメータ内に収容された第2のNIR検出用PMTによって検出される(サンプル信号)。

後者の装置は、運動の5つの自由度(x, y, z, φ, θ)を有する、オーバーヘッド型の高精度リニアトランスレータに接続可能である。このとき、2つのPMTからの信号は、増幅器に向けられ、信号比が測定される。レーザの強度、その出力波長、リニアトランスレータの位置、および測定された光信号の捕捉並びに記憶が、マイクロコンピュータによって制御される。

上記の議論がランダムな媒体の吸収性における画像変化能力を強調してきた一方で、技術は、等しく、その吸収性とは無関係に、媒体の散乱断面積の差によって引き起こされる後方散乱光の強度における画像を変化させ得る。これらの2つの効果の間の差異は、媒体の分光学的性質を測定すること、すなわち、異なる波長による結果を比較することによってなされ得る。

本発明の第2の好ましい実施例において、測定スキームは、スペクトルの近赤外線領域において平行な光線を照射する光源が用いられる。

光源は、放射線を横断物体(すなわち人体組織)へ向けて照射する。媒体中を伝播する放射線は、照射に先立って多重散乱される。

平行にされた受光器あるいは受光器列は、照射される放射線を検

出する。受光器列は、輻射線の位置および角度測定を實行するために移動させられる。これらの測定は、同時に移動させられる平行な輻射線を照射する光源について實行される。

本発明は、媒体中の各体積要素からの照射フラックスの相対寄与を特徴づける。この特徴づけは、体積要素の深さ、光源からの検出器の距離および角度を考慮するものである。以下に説明するように、技術は、位置に依存するフラックスの実際の測定から得られた情報を、検出器の応答性に対する各体積要素の相対寄与を測定することに関係づけるものである。この情報は、3次元的な画像を再生するために用いられる。

好ましい実施例において、光源-検出器の幾何学的配置が、反射(後方散乱)測定を實行するために与えられる。しかしながら、付加的な実施例が、光源-検出器の幾何学的配置が、實行されるべき伝播測定および他の測定スキームを可能とするような状況を設定する。

本発明の別の実施例においては、光源として、種々の振動数で動作する連続パルスレーザまたは超高速パルスレーザのいずれかが使用される。受光器として光検出器を用いた超高速光源を使用することによって、強度の飛行時間測定が可能となる。飛行時間データの解析は、連続的な光源に対するものと同様である。しかしながら、飛行時間測定の利点は、検出器の応答性に大きく寄与する媒体の体積を減少させることにより、より高い画像解像度を達成することである。

第6図は、本発明のさらに別の実施例の技術の、ランダムな不透明な媒体との相互作用を示したものである。輻射線の平行にされた入射ビームは、不透明媒体(2)に向けられる。この実施例において、入射ビーム(1)は、スペクトルの近赤外(NIR)領域における多

量周波数光源となり得る。これは、人体組織の分光学的研究にとって好ましいものである。というのは、これらの周波数において、光は、組織媒体内を深く透過することが知られているからである。加えて、多重周波数測定は、ヘム蛋白質の相対的な酸素飽和状態を識別するために利用され得る。

媒体(3)内を伝播する輻射線は、媒体(2)から照射されるのに先立って、多重衝突(4)をみる。

照射される輻射線(5)は、光源(1)の周囲に配置された平行にされた受光器列(6)によって検出されることにより、表面測定に影響を及ぼす。受光器(6)の光源(1)に対する角度がまた、変化することになる。

光源(1)および受光器列(6)の両方が、また表面(8)のまわりに移動させられ、すべての表面測定が實行され、その結果、画像の解像度が大きく改善される。

光源(1)および受光器列(6)が平行にされ、それぞれの表面および角度測定が實行され、画像解像度が高くなる。

本発明のこの実施例において、受光器列(6)が光源(1)の周囲に配置され、散乱時間を減少させる。しかしながら、他の実施例においては、前述のような平行にされた単一の受光器、あるいは多重測定を實行する単一の受光器列が使用される。加えて、本発明のさらに別の実施例では、多重光源が、単一光源の移動をまねるために使用され得る。

この実施例において、受光器列(6)は、輻射線(5)が検出されるとき、標的媒体(2)の表面上に接するかまたは標的媒体(2)から離れて位置する。本発明の1実施例では、受光器列は、冷却されたCCD素子からなっているが、受光器は、いずれかのタイプの輻射強度測定機構からなっていればよい。検出された輻射強度は、電気信

号に変換され、データ処理ユニット(10)に伝送される(9)。データ処理ユニット(10)は、輻射強度信号を標的媒体の3次元的な画像に変換する。

第7図および第8図は、本発明のこの実施例による情報処理を示したものである。第8図のフロー図は、(第6図において番号6によって示された)受光器列によって検出された強度情報がいかんして、電気信号としてデータ処理スキームに適用されるかを示したものである。

データ処理スキーム(3)において、照射される輻射線の測定された強度が、予定される強度と比較されることによって、対応する散乱体積の透過係数が決定される。予定される強度は、予め規定されたモデル媒体に対する計算または実際の測定から、受光器の光源に対する位置および角度の関数として決定される。これらの計算は、モンテカルロシミュレーションを用いることによって容易に計算され得る。

このとき、透過係数が重み関数に適用され、光源-検出器のそれぞれの配置ごとに、標的媒体の体積要素の検出器の応答性に対する相対寄与が決定される。

未知の媒体に対する画像の再生は、予め規定された媒体に対して計算された重み関数に基づく。標的媒体の領域内の与えられた位置は、ランダムな媒体中を伝播する輻射線に対する検出器の応答に対する優先的な寄与あるいは重みを有している。領域内のすべての点の検出器の応答性に対する寄与は、与えられた体積要素を透過するフラックスの積を計算することによって決定され、光子がこの体積要素を透過する確率が、検出器の応答性に寄与する。

このモデルによって、媒体中における微小な吸収の検出器応答性に対する影響は、影響を受ける体積要素に対する吸収散乱面積

と対応する重み関数との積の1次結合となるものと仮定される。線型近似が、好ましい実施例を簡単なものとするために考慮される。しかしながら、実際には、非線型近似がより正確な分光学的分析並びにより高い画像解像度をもたらす。

非線型モデルは、与えられた体積要素内での吸収が、これに近接する体積要素を透過するフラックスを減少させる相互作用スキームを考慮したものである。このスキームは、モデル媒体において計算された重み関数に対する補正を行い、領域内のすべての点の、標的媒体に対する検出器応答性への実際の寄与を正確に計算するものである。

重み関数の計算は、モンテカルロ法を用いることにより容易に實行される。結果は、領域内のすべての点の、与えられた光源-検出器の配置に対する検出器応答性への相対寄与の3次元的なマップを与える。

実際、予め規定される媒体に対する重み関数の値は、未知の媒体に対する実際の値とは大きく異なっており、その結果生じる画像はぼやけているように見えるだろう。もし、かかる歪みが重大なものでなければ、認識され得る光学的目印(すなわち主要な容器)が組織内に位置し得る。これらの目印の位置は、よく知られた解剖模型と(例えば、MRI画像によって測定されたものとして)比較されることにより、画像の強調の基礎として役立つ。

得られた画像の解像度は、表面近傍で最大となり、深度が大きくなるにつれて、重み関数の値に関する不確定性によって次第に小さくなる。標的媒体の相対重み関数の経路マップの2次元表示を第7A図に示した。この図において、不透明な標的媒体(202)の表面に向けられた光源(201)が示してある。受光器(203)は、媒体(202)によって散乱される輻射線を検出する。媒体(202)の内部において、

各1個の体積要素(204)を貫通して伝播する経路は、すべて検出器(203)の応答性に寄与する。包絡線(205)によって、各経路を概略的に示してある。この経路は、検出器の応答性に最も寄与する体積要素の重み関数の任意に指定された一部分である。

第7図に示したように、ランダムな媒体中における表面化の構造の画像化が、(測定された強度をモデル媒体からの予定される強度と比較することによって決定されるものとしての)透過係数と、光源-検出器の各配置ごとに、各体積要素に対する対応する重み関数との積を計算することによって達成され得る。これらの積の総和は、光源-検出器の配置のすべてに対するすべての体積要素の重み合わせに対応する。この計算は、すべての光源の位置の関数として、すべての領域にわたる相対吸収断面積の3次元マップを与える(第7B図参照)。

そして、画像が再生され、種々の媒体の分光学的性質の3次元的表現が実現する。分光学的画像は、種々の振動数の各々において得られる再生された画像をそれぞれ比較することによって生成される。これは、標準的な分光学的技術を用いることによってなされる。

分光学的画像の図による表現を、第7C図に示した。この再生された画像は、紙上またはビデオスクリーン上、あるいは従来より知られた任意の画像表現手段上にグラフィ的に表示される。

本発明の好ましい実施例、並びに技術的特徴に説明してきたが、このような技術および実施例の変更および適用が可能であることは、当業者によって明らかである。しかしながら、かかる変更および適用は、本発明の請求の範囲に記載の構成の範囲内におけるものであることが理解されるだろう。

FIG. 1

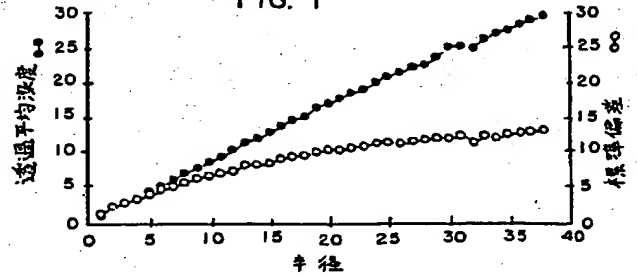


FIG. 2

照射光子の深度

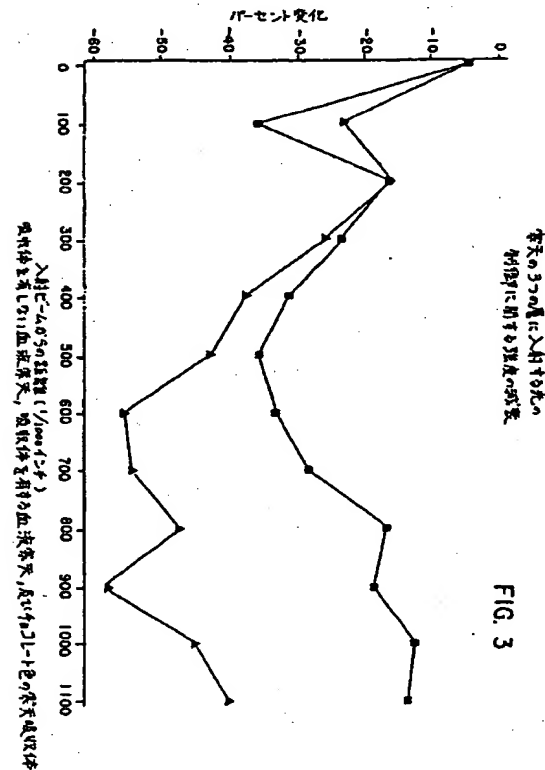
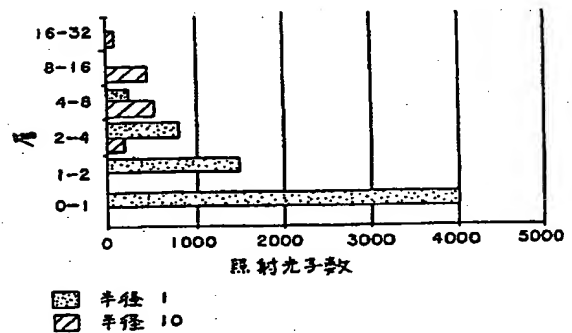
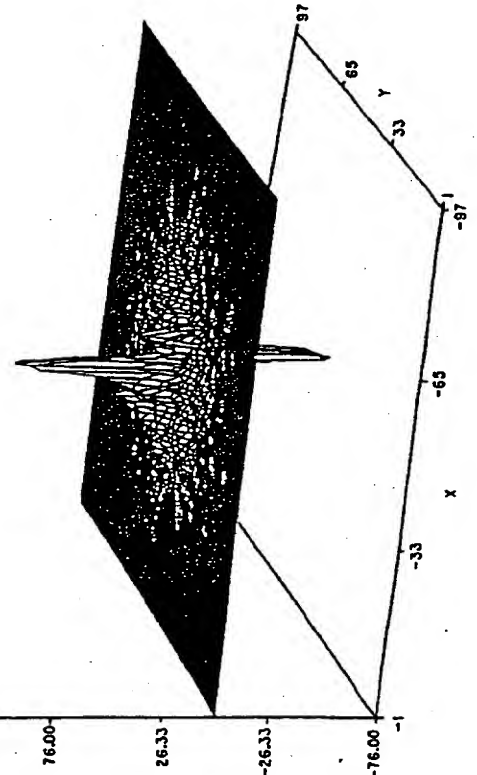


FIG. 4

制作方向の断面プロット
物質量400g、光子数1,000,000f
WPA-1.00 断面断面 % 5.120-150
吸収体1.57 x 59.49 x 51.42 G、深度-32.3x3平均



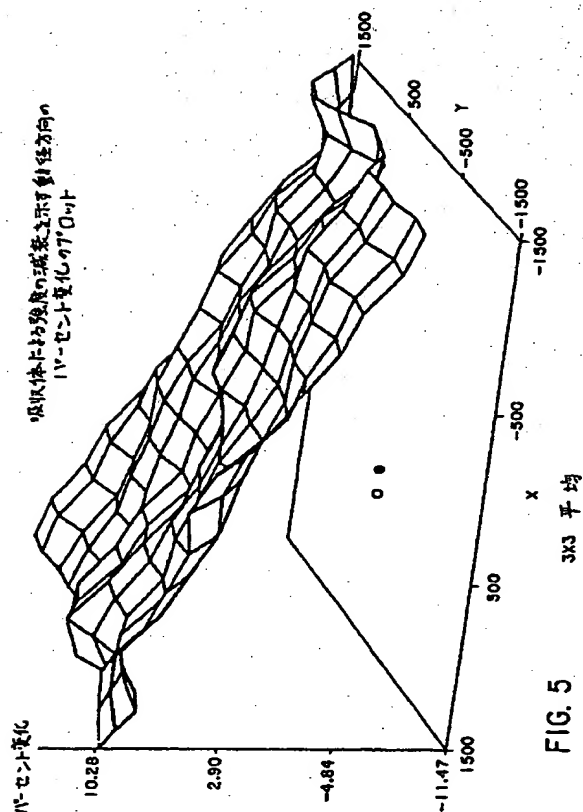


FIG. 5

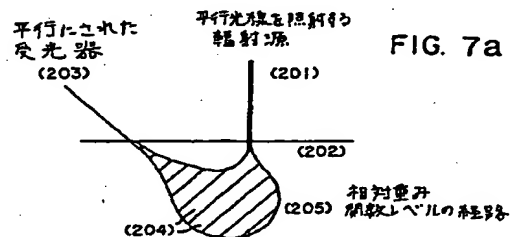


FIG. 7a

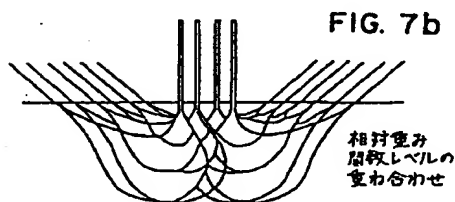


FIG. 7b

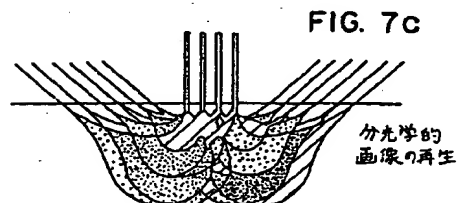


FIG. 7c

FIG. 6

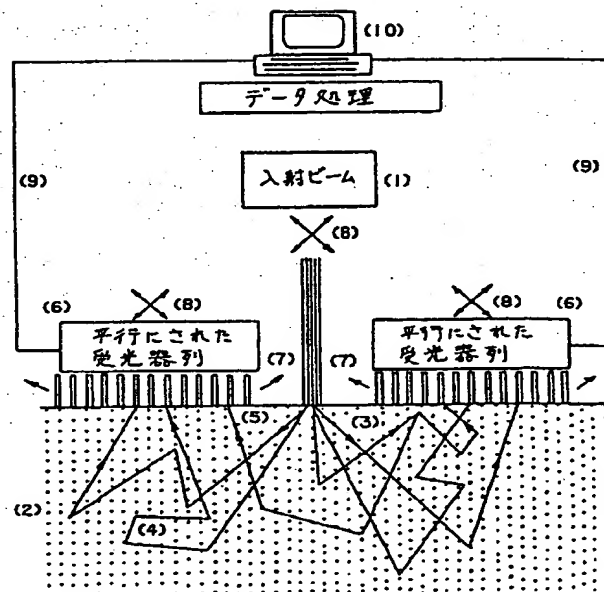


FIG. 8

1. 所望の振動数における照射線材線の強度を測定する。

2. 測定された強度信号をデータ処理システムに適用する。

3. データ処理システム。

- モデル媒体に対する標的媒体の照射線材線強度を測定する。
- 光源一様出射のそれぞれの配置に対する体積要素の相対寄与を決定する。
- 光源一様出射のすべての配置に対する体積要素の相対寄与を重畳させる。
- すべての所望振動数に対してデータ処理ステップを繰り返す。分光学的画像を得る。

4. 3次元的光学的画像を表示する。

Don't Let The 400 Hours Go To Waste

⑦出願人 アロンソン、ラファエル

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 11024、グレートネック、キングズ ポイント ロード 159